



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Результаты выполнения 1 этапа НИР

«Научное обоснование и разработка методологии биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов»

Название этапа: «Научный анализ современного состояния проблемы экспертной оценки качества, эффективности и безопасности биомедицинских клеточных продуктов»

Руководители НИР:

Заместитель генерального директора по экспертизе ЛС В.А. Меркулов,
Директор Центра планирования и координации НИР И.В. Борисевич

Ответственный исполнитель: Е.В. Мельникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Задачи

- 1. Проведение научного анализа современного состояния проблемы экспертной оценки качества, эффективности и безопасности биомедицинских клеточных продуктов при осуществлении процедуры государственной регистрации.**
- 2. Разработка научно-методических принципов и критериев оценки качества биомедицинских клеточных продуктов.**
- 3. Разработка научных основ создания и поддержания Коллекции постоянного хранения образцов стандартизованных клеточных линий.**



1

Биомедицинские клеточные продукты: зарубежные аналоги и регулирование

Российская
Федерация

БМКП

Страны ЕС, США, Канада, Япония
Южная Корея, Сингапур

«biologicals»

Классификация

- по типам продуктов (аутологичные и аллогенные)

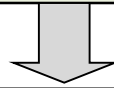
Отсутствие
понятий
минимального
манипулирова
ния, гомоло
гичного и
негомологично
го применения,
«опасных»
БМКП

- по степени опасности и риску применения (Япония);
- по степени манипулирования и гомологичности использования (ММ и/или для гомологичного использования препараты без государственной регистрации разрешены к применению в Южной Корее и Сингапуре (аутологичные и аллогенные), в Канаде (аутологичные));
- «hospital exemptions» (Директива 1394/2007 ЕС: «...ппт, которые производятся и применяются не на постоянной основе в пределах одной страны – члене Евросоюза в соответствии с индивидуальными стандартами качества в одной больнице по персональному назначению и под профессиональную ответственность врача для одного пациента...»).



Механизмы приоритетного рассмотрения препаратов на основе клеток и тканей человека

Механизмы FDA приоритетного рассмотрения (Priority Review designation) и ускоренного утверждения (Accelerated Approval) могут применяться к препаратам на основе клеток и тканей человека, получивших один из статусов



Fast Track designation:

потенциал для решения необеспеченной медицинской потребности.

Breakthrough Therapy designation:

существенное преимущество над имеющимися терапиями на одной или более клинически значимых конечных точках.

Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation:

препарат соответствует определению терапии РМ; предназначен для лечения/улучшения серьезного состояния; может удовлетворить необеспеченные медицинские потребности конкретного состояния.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

PRIME - схема усиленной научной и регуляторной поддержки для оптимизации разработки и ускоренной оценки новых лекарственных средств

Критерии приемлемости для механизма PRIME :

- для удовлетворения необеспеченных медицинских потребностей;
- преимущество над существующими методами лечения.



Биомедицинские клеточные продукты: ЕАЭС - Беларусь

Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 ноября 2014 г. № 1120 «**О некоторых вопросах государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов**» утверждено Положение о порядке государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов.

Биомедицинские клеточные продукты – пересадочный материал, полученный на основе клеток человека, за исключением эмбриональных, фетальных и гемопоэтических стволовых клеток, генетически модифицированных клеток человека (абз. 2 п. 3 Положения).

Не подлежат регистрации: СК КМ, периферической крови, пуповины, способные образовывать клетки миелоидного ряда (эритроциты, нейтрофилы, макрофаги).



Зарегистрированные в мире препараты, содержащие клетки человека:

10+3

5+2

Южная Корея

Для аутологичного применения

2001	Chondron (Sewon Cellontech)
2002	Holoderm (Tego Science, Inc.)
2006	KeraHeal (Biosolution)
2007	Immuncell-LC (Green Cross Cell)
2009	RMS ossron (Sewon Cellontech)
2011	Cure-skin (S-biomedics)
2011	Hearticellfram-AMI (Pharmicell)
2012	Cupistem (Antrogen)
2013	CreaVax-RCC (JW CreaGene)
2014	Neuronata-R inj (Corestem)

Для аллогенного применения

2005	Kaloderm (Tego Science)
2012	Cartistem (Medipost Co., Ltd.)
2015	KeraHeal-Allo (Biosolution Co.Ltd.)

5+2

США

Для аутологичного применения

2010	Provenge (Dendreon Corp.)
2011	Laviv (Fibrocell Technol.)
2012	MACI (Vericel Corp.)
2017	КУМРИАН (Novartis Pharm. Corp.)
2017	YESCARTA (Kite Pharma, Incorp.)

Для аллогенного применения

1998	Apligraf , (Organogenesis Inc.)
2012	Gintuit (Organogenesis Inc.)

Европейский союз

Для аутологичного применения

2015	Holoclar (Holostem Ter. Av. S.R.L, <i>Италия</i>)
2016	Strimvelis (GSK, <i>Италия</i>)
2017	Spherox (CO.DON AG, <i>Германия</i>)
2018	КУМРИАН (Novartis Pharm. Corp.)
2018	YESCARTA (Kite Pharma, Incorp.)

Для аллогенного применения

2016	Zalmoxis , MolMed SpA, <i>Италия</i>
2018	Alofisel TiGenix, <i>Бельгия</i>

Для аутологичного применения

ЯПОНИЯ: JACE (2007), JACC (2012) (Tissue Engineering Co. (J-TEC), HeartSheet (2015) (Terumo Medical)

АВСТРАЛИЯ: Cartogen (2002) (Mercy Tissue Engin. Pty Ltd)

Для аллогенного применения

ЯПОНИЯ: Temcell (2015) (HS injection JCR Pharmaceut. Co., Ltd.),

КАНАДА, НОВАЯ ЗЕЛАНДИЯ: Prochymal (2012) (Osiris Therap. Inc.)

4+2



Применение препаратов на основе клеток человека в клинической практике на территории РФ

Медицинские технологии

МСК КМ и ПЛ (ГБУЗ «Банк СК Департамента здравоохранения г. Москвы»): с 2010 г. по сентябрь 2013 г. было выдано **70** доз МСК КМ для клинического применения 23 пациентам при котрансплантации с ГСК, и **42** дозы (26 образцов) МСК ПЛ 22-м пациентам. Показания к применению: терапия РТПХ, регенерация печени, различные виды лейкоза, анемия Фанкони и др.

ДКВ (ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ) при кожной меланоме, саркоме мягких тканей, раке кишечника, раке почки: с 2010 г. проведено более **1580**-и лечебных циклов для **203**-х больных

Аутологичные фибробласты (ОАО Институт Стволовых Клеток Человека): SPRS-терапия для коррекции возрастных и структурных изменений кожи пациента, SPRG-терапия для устранения дефектов десны, услуги предлагаются до сих пор

Кардиомиобласты и МСК (Медицинский радиологический НЦ им. А.Ф. Цыба, г. Обнинск): к 2012 г. были проведены трансплантации МСК или КМ более чем **200** больным с различными заболеваниями

Медицинское изделие (РУ, 2006-2011 гг.)

«Эквивалент дермальный, ЭД» (Институт цитологии РАН (г. Санкт-Петербург) для лечения термических поражений, трофических язв и ран другой этиологии: к 2012 г. было вылечено **450** пациентов с разнообразными повреждениями кожного покрова и др. ранами; в 2013-2016 гг. пролечено 60 пациентов с синдромом диабетической стопы



Требования к сырью для производства

Скрининг доноров

Тестирование всех доноров

Гепатиты В и С

ВИЧ-1 и ВИЧ-2

Сифилис (*Treponema pallidum*)

Трансмиссивная губчатая энцефалопатия (включая болезнь Крейтцфельда-Якоба)

Дополнительное тестирование

Цитомегаловирус с (CMV)

Токсоплазма и др.

Расширенное тестирование

Т-лимфотропный вирус I и II типов

Гепатит С и CMV (как клеточно-ассоциированные вирусы)

Гепатиты А и Е

Для доноров репродуктивных клеток и тканей

Neisseria gonorrhoeae

Chlamydia trachomatis

В зависимости от географического положения

Эндемичные вирусы

Новые возникающие инфекции

Приказ Минздрава России от 27.03.2018 №125н «Об утверждении порядка медицинского обследования донора биологического материала и перечня противопоказаний (абсолютных и относительных) для получения биологического материала»

Сыворотка животного происхождения: сертификат с указанием страны-производителя (**класс страны по риску возникновения ТГЭ**), способ инактивации, перечень инфекционных агентов, на содержание которых была проверена сыворотка, методы контроля



Разработка научно-методических принципов и критериев оценки качества БМКП

В результате проведенных экспериментальных исследований на модельных клеточных линиях (DF-2 и МСК овик), которые могут быть использованы в качестве БМКП или в их составе:

- отработана процедура проведения экспертизы качества по основным показателям спецификации: подлинность, стерильность, наличие инфекционных агентов, бактериальные эндотоксины.

- использованные методы при определении показателя «Подлинность» соответствуют требованиям Фармакопей США и ЕС;

- показана возможность применения альтернативных автоматизированных методов оценки стерильности и содержания бактериальных эндотоксинов наряду с национальными фармакопейными методиками

- проведена оценка разрабатываемой методики экспресс-контроля микоплазм в клеточных продуктах по параметрам «Предел обнаружения», «Специфичность»

Полученные результаты теоретических и экспериментальных исследований позволили сформировать первые национальные требования к проведению экспертной оценки качества БМКП – «Методические рекомендации по проведению экспертной оценки качества БМКП»



Принципы и критерии оценки качества БМКП

Выбор оптимальных по времени выполнения методов контроля качества

Обоснование применения альтернативных методов

Определение критических параметров качества

Обоснование возможности применения для характеристики готового БМКП внутрипроизводственного контроля

Характеристика БМКП, охватывающей все компоненты - для комбинированных БМКП или при сочетании с ЛП, фармацевтическими субстанциями или медицинскими изделиями

Оценка данных, представленных заявителем по определению рисков применения БМКП и установлению пределов безопасности и эффективности БМКП в соответствии с определенными рисками в спецификации



Разработка научно-методических принципов и критериев оценки качества биомедицинских клеточных продуктов

задача

Методические рекомендации по экспертной оценке качества БМКП

Общие разделы

Оценка регистрационного досье в части экспертной оценки качества БМКП

Экспертная оценка качества БМКП: показатели (согласно спецификации) и методы их контроля

Методические рекомендации рассмотрены, одобрены и рекомендованы к утверждению на заседании секции № 2 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (протокол № 8 от 26 октября 2018 г.)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

ПРИКАЗ

от «21» ноября 2018 г.

г. Москва

№ 256

Об утверждении Методических рекомендаций по экспертной оценке качества биомедицинских клеточных продуктов



Научные основы создания и поддержания Коллекции постоянного хранения образцов

3



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ Коллекции

только в научной (научно-исследовательской) деятельности, направленной на получение и применение новых знаний в сфере обращения БМКП

Научные исследования

фундаментальные	прикладные	поисковые
<ul style="list-style-type: none">- характеристика конкретной КЛ: фенотип, генотип, морфология и др.;- характеристика факторов, секретируемых КЛ;- характеристика ниш стволовых клеток и др.	<ul style="list-style-type: none">- паспортизация КЛ;- исследование возможности использования в качестве образца сравнения;- разработка и внедрение in vitro методик контроля качества БМКП;- использование в качестве валидационных моделей;- оценка генетической стабильности КЛ в рамках изучения безопасности и др.	<ul style="list-style-type: none">- мониторинг отечественных и зарубежных разработок в области создания БМКП;- поиск и внедрение новых методов оценки показателей качества КЛ и БМКП.

Передача научным организациям для использования в НИР



УЧЕТ Коллекции: журнал

- порядковый номер образца КЛ и дата включения его в коллекцию;
- номер и дата задания МЗ РФ, в рамках которого представлены образцы КЛ;
- номер и дата документа, подтверждающего получение экспертным учреждением образцов КЛ;
- сведения о передаче образцов КЛ (реквизиты договора, наименование и адрес местонахождения научной организации, которой переданы образцы КЛ);
- сведения об уничтожении образца КЛ (основание, дата и номер решения об уничтожении, дата, номер акта уничтожения образца КЛ).



•Информационно-аналитическая база образцов стандартизованных КЛ (3 этап НИР)

УНИЧТОЖЕНИЕ Коллекции:

- в случае повреждения образца КЛ, входящего в состав Коллекции;
- по истечении срока хранения КЛ.

- срок хранения образца КЛ определяется сроком хранения БМКП, для производства которого она предназначена и указанным в спецификации на БМКП.

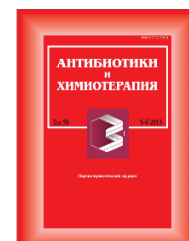


Выводы

Таким образом, в результате выполненных исследований поставленные в рамках 1 этапа НИР задачи выполнены в полном объеме. Подготовлен промежуточный отчет о НИР.

Результаты исследований в рамках 1 этапа НИР реализованы разработкой «Методических рекомендаций по экспертной оценке качества БМКП», приведенных в приложении А к отчету.

По результатам выполнения 1 этапа НИР опубликовано 8 статей: 6 статей в ведомственных журналах - «Биопрепараты», «Ведомости НЦЭСМП»; 2 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus – «Цитология», «Антибиотики и химиотерапия»





Результаты выполнения НИР были представлены на конференциях:

VI Всероссийская конференция
«Актуальные вопросы доклинических и
клинических исследований лекарственных
средств, биомедицинских клеточных
продуктов и клинических испытаний
медицинских изделий»
Санкт-Петербург, 19-20 апреля 2018 г.

1 доклад: Мельникова Е.В.

Международная конференция:
РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ ОТ НАУЧНЫХ
РАЗРАБОТОК ДО ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ

МОСКВА, 1-2 ноября 2018 г.

2 доклада: Меркулов В.А., Мельникова Е.В.



РегЛек

4 доклада:

Мельникова Е.В., Рачинская О.А., Чапленко А.А., Водякова М.А.

Специалисты лаборатории БМКП приняли участие 8 июня 2018 г. в совещании по обсуждению разработанных ЗАО «БИОКАД» программ неклинических и клинических исследований биомедицинского клеточного продукта для лечения В-клеточных лейкозов, организованном Департаментом науки, инновационного развития и управления медико-биологическими рисками здоровью Министерства здравоохранения в рамках научного консультирования.



Спасибо за внимание!